

JP 6501000 – Derwent English Abstract and Family

1/9/1

DIALOG(R)File 351: Derwent WPI

(c) 2008 Thomson Reuters. All rights reserved.0006195868

WPI Acc no: 1992-131870/199216 XRAM Acc no: C1992-061692

Enhancing tissue or plasma glutathione levels using glutamine - for treating e.g. cancer, malnutrition, infection, shock and drug overdose, and reducing radiation-induced oxidative tissue damage

Patent Assignee: BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL (BGHM); BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL INC (BGHM)

Inventor: WILMORE D W

Patent Family (12 patents, 16 & countries)							
Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 1992004895	A	19920402	WO 1991US6575	A	19910911	199216	B
AU 199185494	A	19920415	AU 199185494	A	19910911	199230	E
			WO 1991US6575	A	19910911		
EP 549660	A1	19930707	EP 1991916683	A	19910911	199327	E
			WO 1991US6575	A	19910911		
US 5248697	A	19930928	US 1990585846	A	19900920	199340	E
JP 6501000	W	19940203	JP 1991515910	A	19910911	199410	E
			WO 1991US6575	A	19910911		
AU 651624	B	19940728	AU 199185494	A	19910911	199434	E
EP 549660	A4	19931013	EP 1991917176	A	19910910	199527	E
EP 549660	B1	19990616	EP 1991916683	A	19910911	199928	E
			WO 1991US6575	A	19910911		
DE 69131352	E	19990722	DE 69131352	A	19910911	199935	E
			EP 1991916683	A	19910911		
			WO 1991US6575	A	19910911		
ES 2133289	T3	19990916	EP 1991916683	A	19910911	199946	E
CA 2091766	C	20021015	CA 2091766	A	19910911	200282	E
			WO 1991US6575	A	19910911		
JP 3546227	B2	20040721	JP 1991515910	A	19910911	200448	E
			WO 1991US6575	A	19910911		

Priority Applications (no., kind, date): US 1990585846 A 19900920

Patent Details						
Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes	
WO 1992004895	A	EN	38	0		
National Designated States,Original	AU CA DE JP					
Regional Designated States,Original	AT CH DK ES GB GR LU NL SE					
AU 199185494	A	EN			PCT Application	WO 1991US6575
					Based on OPI patent	WO 1992004895
EP 549660	A1	EN	38		PCT Application	WO 1991US6575
					Based on OPI patent	WO 1992004895
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
US 5248697	A	EN	9	1		
JP 6501000	W	JA	7	0	PCT Application	WO 1991US6575
					Based on OPI patent	WO 1992004895
AU 651624	B	EN			Previously issued patent	AU 9185494
					Based on OPI patent	WO 1992004895
EP 549660	A4	EN				
EP 549660	B1	EN			PCT Application	WO 1991US6575
					Based on OPI patent	WO 1992004895
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
DE 69131352	E	DE			Application	EP 1991916683
					PCT Application	WO 1991US6575
					Based on OPI patent	EP 549660
					Based on OPI patent	WO 1992004895
ES 2133289	T3	ES			Application	EP 1991916683
					Based on OPI patent	EP 549660
CA 2091766	C	EN			PCT Application	WO 1991US6575
					Based on OPI patent	WO 1992004895
JP 3546227	B2	JA	12		PCT Application	WO 1991US6575
					Previously issued patent	JP 06501000
					Based on OPI patent	WO 1992004895

Alerting Abstract WO A

Tissue or plasma glutathione levels in mammals are increased by admin. of glutamine (I) or a glutamine equiv. (II).

Pref. (I) or (II) is administered parenterally (esp. i.v.) or enterally. The nature of (II) is not disclosed. Daily doses of (I) are 70-500 mg/kg.

USE - To reduce the hepatotoxicity of poisons or drugs, e.g. paraquat, paracetamol, cyclophosphamide or 5-fluorouracil and to treat diseases associated with low tissue glutathione levels, e.g. cancer, malnutrition, shock, infections, sepsis, or anorexia. Also to treat drug overdose, e.g. of paracetamol, and to reduce oxidative tissue damage caused by radiation, esp. X-rays.

USE - In an example, rats were fed intravenously with (a) a standard total parenteral nutrition (TPN) formulation or (b) a glutamine-supplemented TPN formulation for 5 days, and then injected i.p. with 150 mg/kg 5-fluorouracil. The hepatic glutathione level after 3 days was (a) 5.83, (b) 7.38 micromole/g. The jejunal glutathione level after 3 days was (a) 1.96, (b) 2.27 micromole/g. The % survival to day 3 was (a) 64, (b) 88

Equivalent Alerting Abstract US A

Process for enhancing tissue or plasma glutathione levels comprises parenteral, intravenous or enteral administration of glutamine, dispersed with the usual carriers and opt. additives.

USE - The treatment is suitable for glutathione deficiency caused by cancer, malnutrition, shock, infection, sepsis or anorexia, etc., and also reduces hepatotoxicity arising from chemotherapeutics.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: ENHANCE; TISSUE; PLASMA; GLUTATHIONE; LEVEL; GLUTAMINE; TREAT; CANCER; INFECT; SHOCK; DRUG; OVERDOSE; REDUCE; RADIATE; INDUCE; OXIDATION; DAMAGE

Class Codes

International Patent Classification					
IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-031/195			Main		"Version 7"
A61K-0031/165	A	I	F	R	20060101
A61K-0031/195	A	I		R	20060101
A61K-0031/198	A	I	L	R	20060101
A61K-0031/505	A	I	L	R	20060101
A61K-0031/675	A	I	L	R	20060101
A61P-0001/00	A	I	L	R	20060101
A61P-0001/16	A	I	L	R	20060101
A61P-0003/00	A	I	L	R	20060101
A61P-0031/00	A	I	L	R	20060101
A61P-0031/04	A	I	L	R	20060101
A61P-0035/00	A	I	L	R	20060101
A61P-0039/00	A	I	L	R	20060101
A61P-0043/00	A	I	L	R	20060101
A61P-0007/00	A	I	L	R	20060101
A61P-0009/00	A	I	L	R	20060101
A61K-0031/165	C	I	F	R	20060101
A61K-0031/185	C	I		R	20060101
A61K-0031/505	C	I	L	R	20060101
A61K-0031/675	C	I	L	R	20060101
A61P-0001/00	C	I	L	R	20060101
A61P-0003/00	C	I	L	R	20060101
A61P-0031/00	C	I	L	R	20060101
A61P-0035/00	C	I	L	R	20060101
A61P-0039/00	C	I	L	R	20060101
A61P-0043/00	C	I	L	R	20060101
A61P-0007/00	C	I	L	R	20060101
A61P-0009/00	C	I	L	R	20060101

ECLA: A61K-031/195

US Classification, Current Main: 514-563000

US Classification, Issued: 514563

File Segment: CPI

DWPI Class: B05; C07

Manual Codes (CPI/A-N): B10-B02J; B12-A01; B12-A06; B12-D10; B12-G07; B12-J01; B12-J05; C10-B02J; C12-A01; C12-A06; C12-D10; C12-G07; C12-J01; C12-J05

Chemical Indexing

Derwent Registry Numbers: 0008-U; 0115-U; 0165-U; 0758-U; 1633-U

Chemical Fragment Codes (M2):

01 M903 M904 M910 H1 H100 H181 J0 J012 J1 J171 J3 J371 M280 M313 M321
M332 M343 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782 P220 P633 P646 P731
R00115-M 129496-M

02 M903 M904 M910 F011 F014 F019 F431 F499 K0 L7 L723 M1 M116 M210 M211
M273 M282 M320 M413 M431 M510 M522 M530 M540 M782 R01633-M 103262-M

03 M903 M904 M910 G013 G100 H4 H401 H441 H8 J0 J011 J3 J341 M210 M211

M262 M281 M320 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782 R00758-M 5735-M
 04 M903 M904 M910 B615 B701 B711 B720 B732 B815 B831 B840 F012 F018 F640
 H6 H602 H608 H681 H689 M280 M312 M322 M332 M342 M362 M392 M411 M431
 M510 M521 M530 M540 M782 07746 R00008-M 67298-M
 05 M903 M904 M910 F012 F014 F015 F542 H6 H601 H621 J5 J522 L9 L910 M280
 M320 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 R00165-M 9091-M

Ring Index Numbers: (Linked) 07746
 Specific Compound Numbers: R00115-M; R01633-M; R00758-M; R00008-M; R00165-M
 Derwent Chemistry Resource Numbers: (Linked) 129496-M; 103262-M; 5735-M; 67298-M; 9091-M; 103262-CMP; 103262-USE;
 129496-CMP; 129496-USE; 133611-USE; 150733-USE; 5735-CMP; 5735-USE; 67298-CMP; 67298-USE; 9091-CMP; 9091-USE;
 99344-USE
 (Unlinked) 103262-U; 129496-U; 133611-U; 150733-U; 5735-U; 67298-U; 9091-U; 99344-U
 Key Word Indexing
 1 103262-USE 129496-USE 133611-USE 150733-USE 5735-USE 67298-USE 9091-USE
 99344-USE

Original Publication Data by Authority

Australia

Publication No. AU 651624 B (Update 199434 E)

Publication Date: 19940728

Language: EN

Application: AU 199185494 A 19910911 (Local application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: AU 9185494 A (Previously issued patent)

WO 1992004895 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-31/195(A)

Current IPC: A61K-31/165(R,A,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)
Current ECLA class: A61K-31/195

Publication No. AU 199185494 A (Update 199230 E)

Publication Date: 19920415

Language: EN

Application: AU 199185494 A 19910911 (Local application)

WO 1991US6575 A 19910911 (PCT Application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: WO 1992004895 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-31/195(A)

Current IPC: A61K-31/165(R,A,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)
Current ECLA class: A61K-31/195

Canada

Publication No. CA 2091766 C (Update 200282 E)

Publication Date: 20021015

Assignee: BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL INC (BGHM)

Inventor: WILMORE D W

Language: EN

Application: CA 2091766 A 19910911 (Local application)

WO 1991US6575 A 19910911 (PCT Application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: WO 1992004895 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-31/195(A)

Current IPC: A61K-31/165(R,A,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20050101,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20061220,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20060101,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20060101,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051008,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060108,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20061220,20050101,C,L)
Current ECLA class: A61K-31/195

Germany

Publication No. DE 69131352 E (Update 199935 E)

Publication Date: 19990722

Assignee: BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL; US (BGHM)

Language: DE

Application: DE 69131352 A 19910911 (Local application)

EP 1991916683 A 19910911 (Application)

WO 1991US6575 A 19910911 (PCT Application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: EP 549660 A (Based on OPI patent)

WO 1992004895 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-31/195(A)

Current IPC: A61K-31/195(A)

EPO

Publication No. EP 549660 A1 (Update 199327 E)

Publication Date: 19930707

**STEIGERUNG DES GLUTATHIONSPIEGELS DURCH GLUTAMIN
ENHANCEMENT OF GLUTATHIONE LEVELS WITH GLUTAMINE
AUGMENTATION DES TAUX DE GLUTATHION AVEC DE LA GLUTAMINE**

Assignee: BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, 75 Francis Street, Boston,
Massachusetts 02115, US

Inventor: WILMORE, Douglas, W., 125 Rockwood Street, Brookline, MA 02146, US

Agent: Sheard, Andrew Gregory, Kilburn & Strode 30, John Street, London WC1N 2DD,
GB

Language: EN (38 pages)

Application: EP 1991916683 A 19910911 (Local application)

WO 1991US6575 A 19910911 (PCT Application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: WO 1992004895 A (Based on OPI patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL
SE

Original IPC: A61K-31/195(A)

Current IPC: A61K-31/165(R,A,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051008,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051220,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060108,20051201,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20050101,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)

Current ECLA class: A61K-31/195

Original Abstract:

A method of maintaining and/or enhancing tissue or plasma levels of glutathione is provided. Treatment of a mammal with a supranormal amount of glutamine, or a glutamine equivalent, prevents the reduction in tissue glutathione levels associated with exposure of the mammal to a compound capable of oxidative injury to the tissue. Such compounds may be drugs such as chemotherapeutic agents. Administration of a supranormal amount of glutamine or a glutamine equivalent after exposure of a mammal to a compound capable of oxidative injury to the tissue can ameliorate or prevent injury. Treatment of a mammal with glutamine or a glutamine equivalent can also reduce or prevent starvation -or radiation- associated oxidative damage in the tissues.

Claim: Tissue or plasma glutathione levels in mammals are increased by admin. of glutamine (I) or a glutamine equiv. (II).

Pref. (I) or (II) is administered parenterally (esp. i.v.) or enterally. The nature of (II) is not disclosed. Daily doses of (I) are 70-500 mg/kg.

Publication No. EP 549660 A4 (Update 199527 E)

Publication Date: 19931013

Language: EN

Application: EP 1991916683 A 19910911 (Local application)

Current IPC: A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)
Current ECLA class: A61K-31/195

Publication No. EP 549660 B1 (Update 199928 E)

Publication Date: 19990616

STEIGERUNG DES GLUTATHIONSPIEGELS DURCH GLUTAMIN
ENHANCEMENT OF GLUTATHIONE LEVELS WITH GLUTAMINE
AUGMENTATION DES TAUX DE GLUTATHION AVEC DE LA GLUTAMINE

Assignee: THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC., 75 Francis Street,
Boston, MA 02115, US (BGHM)

Inventor: WILMORE, Douglas, W., 125 Rockwood Street, Brookline, MA 02146, US

Agent: Wibbelmann, Jobst, Dr., Dipl.-Chem. et al, Wuesthoff & Wuesthoff, Patent- und
Rechtsanwaelte, Schweigerstrasse 2, 81541 Muenchen, DE

Language: EN

Application: EP 1991916683 A 19910911 (Local application)

WO 1991US6575 A 19910911 (PCT Application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: WO 1992004895 A (Based on OPI patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL
SE

Original IPC: A61K-31/195(A)

Current IPC: A61K-31/165(R,A,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)
Current ECLA class: A61K-31/195

Claim:

- 1. The use of glutamine, or an isomer, or a derivative thereof, in the preparation of an agent for enhancing and optionally maintaining the tissue concentration or plasma level of glutathione in a mammal.

Spain

Publication No. ES 2133289 T3 (Update 199946 E)

Publication Date: 19990916

Assignee: BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL (BGHM)

Language: ES

Application: EP 1991916683 A 19910911 (Application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: EP 549660 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-31/195(A)

Current IPC: A61K-31/165(R,A,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)

Current ECLA class: A61K-31/195

Japan

Publication No. JP 6501000 W (Update 199410 E)

Publication Date: 19940203

Assignee: BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL (BGHM)

Language: JA (7 pages, 0 drawings)

Application: JP 1991515910 A 19910911 (Local application)

WO 1991US6575 A 19910911 (PCT Application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: WO 1992004895 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-31/195(A) A61K-31/165(B) A61K-31/195(B)

Current IPC: A61K-31/195(A) A61K-31/165(B) A61K-31/195(B)

Current ECLA class: A61K-31/195

Publication No. JP 3546227 B2 (Update 200448 E)

Publication Date: 20040721

Language: JA (12 pages)

Application: JP 1991515910 A 19910911 (Local application)

WO 1991US6575 A 19910911 (PCT Application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Related Publication: JP 06501000 A (Previously issued patent)

WO 1992004895 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-31/198(A) A61P-3/00(B) A61P-7/00(B) A61P-31/00(B) A61P-35/00(B) A61P-39/00(B)

Current IPC: A61K-31/165(R,A,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20060101,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20050101,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20051008,20051220,A,L) A61K-

31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)
Current ECLA class: A61K-31/195

United States

Publication No. US 5248697 A (Update 199340 E)

Publication Date: 19930928

Enhancement of glutathione levels with glutamine

Assignee: Brigham and Women's Hospital

Inventor: Wilmore, Douglas W., MA, US

Agent: Sterne, Kessler, Goldstein & Fox

Language: EN (9 pages, 1 drawings)

Application: US 1990585846 A 19900920 (Local application)

Original IPC: A61K-31/195(A)

Current IPC: A61K-31/165(R,A,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)

Current ECLA class: A61K-31/195

Current US Class (main): 514-563000

Original US Class (main): 514563

Original Abstract:

A method of maintaining and/or enhancing tissue or plasma levels of glutathione is provided. Treatment of a mammal with a supranormal amount of glutamine, or a glutamine equivalent, prevents the reduction in tissue glutathione levels associated with exposure of the mammal to a compound capable of oxidative injury to the tissue. Such compounds may be drugs such as chemotherapeutic agents. Administration of a supranormal amount of glutamine or a glutamine equivalent after exposure of a mammal to a compound capable of oxidative injury to the tissue can ameliorate or prevent injury. Treatment of a mammal with glutamine or a glutamine equivalent can also reduce or prevent starvation- or radiation-associated oxidative damage in the tissues.

Claim:

1. A method of enhancing the tissue or plasma concentration of glutathione in a mammal with diminished glutathione levels, said method comprising

administering to said mammal an amount of glutamine, said amount being effective to enhance the tissue concentration of glutathione, wherein said diminished glutathione levels in said mammal is caused by a condition selected from the group consisting of cancer therapy, malnutrition, shock, infection, sepsis and anorexia.

WIPO

Publication No. WO 1992004895 A (Update 199216 B)

Publication Date: 19920402

ENHANCEMENT OF GLUTATHIONE LEVELS WITH GLUTAMINE

Assignee: BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, US (BGHM)

Inventor: WILMORE, DOUGLAS, W., US

Language: EN (38 pages, 0 drawings)

Application: WO 1991US6575 A 19910911 (Local application)

Priority: US 1990585846 A 19900920

Designated States: (National Original) AU CA DE JP

(Regional Original) AT CH DK ES GB GR LU NL SE

Original IPC: A61K-31/19

Current IPC: A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,F) A61K-31/165(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,F) A61K-31/185(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-31/195(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/198(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/505(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61K-31/675(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-39/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L)

Current ECLA class: A61K-31/195

Original Abstract:

A method of maintaining and/or enhancing tissue or plasma levels of glutathione is provided. Treatment of a mammal with a supranormal amount of glutamine, or a glutamine equivalent, prevents the reduction in tissue glutathione levels associated with exposure of the mammal to a compound capable of oxidative injury to the tissue. Such compounds may be drugs such as chemotherapeutic agents. Administration of a supranormal amount of glutamine or a glutamine equivalent after exposure of a mammal to a compound capable of oxidative injury to the tissue can ameliorate or prevent injury. Treatment of a mammal with glutamine or a glutamine equivalent can also reduce or prevent starvation -or radiation- associated oxidative damage in the tissues.

(51) Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/195	A E D	8413-4C	
31/165		8413-4C	
31/195	A B N	8413-4C	
	A C J	8413-4C	
	A C S	8413-4C	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 7 頁) 最終頁に続く			

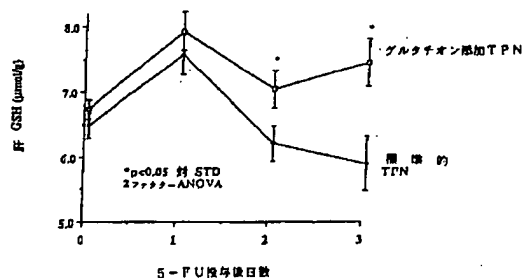
(21) 出願番号 特願平3-515910
 (86) (22) 出願日 平成3年(1991)9月11日
 (85) 翻訳文提出日 平成5年(1993)3月22日
 (86) 国際出願番号 PCT/US 91/06575
 (87) 国際公開番号 WO 92/04895
 (87) 国際公開日 平成4年(1992)4月2日
 (31) 優先権主張番号 585, 846
 (32) 優先日 1990年9月20日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, NL, S E), AU, CA, JP

(71) 出願人 プリガム・アンド・ウイメンズ・ホスピタル
 アメリカ合衆国マサチューセッツ02115、
 ボストン、フランシス・ストリート75番
 (72) 発明者 ウィルモア、ダグラス・ダブリュー
 アメリカ合衆国マサチューセッツ02146、
 ブルックリン、ロックウッド・ストリート
 125番
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 グルタミンを用いるグルタチオンレベルの増大法

(57) 【要約】

グルタチオンの組織又は血漿レベルを維持及び/又は増大させる方法を提供する。哺乳動物を超正常量のグルタミン又はグルタミン等価物で処置すれば、組織を酸化的に障害できる化合物に暴露された哺乳動物に伴った組織グルタチオンレベルの減少を防止できる。このような化合物としては化学療法剤などの薬物を挙げることができる。組織を酸化的に障害できる化合物に哺乳動物が暴露された後、グルタミン又はグルタミン等価物の超正常量を投与すれば、損傷を改善し、又は予防できる。グルタミン又はグルタミン等価物で哺乳動物を処置すれば、飢餓-又は放射線-付随性の組織の酸化的障害も減弱又は予防することができる。



請求の範囲

1. グルタチオンの組織濃度を増大させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるグルタチオンの組織濃度を増大させる方法。
2. 該組織が肝組織である請求項1に記載の方法。
3. 該組織が空腸組織である請求項1に記載の方法。
4. 該哺乳動物がヒトである請求項1に記載の方法。
5. 該グルタミン又はグルタミン等価物を腸管外投与する請求項1に記載の方法。
6. 該グルタミン又はグルタミン等価物を静脈内投与する請求項5に記載の方法。
7. 該グルタミン又はグルタミン等価物を経腸的に投与する請求項1に記載の方法。
8. グルタチオンの血漿レベルを増大させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるグルタチオンの血漿レベルを増大させる方法。
9. 該哺乳動物がヒトである請求項8に記載の方法。
10. 該グルタミン又はグルタミン等価物を腸管外投与する請求項8に記載の方法。
11. 該グルタミン又はグルタミン等価物を静脈内投与する請求項10に記載の方法。
12. 該グルタミン又はグルタミン等価物を経腸的に投与する請求項8に記載の方法。
13. 生体異物が求核性のその代謝産物の肝毒性を減弱する方法であって、グルタチオンの肝濃度を増大させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を該生体異物に暴露された動物に投与することを特徴とする方法。

30. 異物又は、その代謝産物が求核性を含有している当該異物の、哺乳動物における過剰投与を回避する方法であって、肝グルタチオンレベルを増大させ、また維持させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を該動物に投与することを特徴とする方法。

31. 該異物がアセトアミノフェンである請求項30に記載の方法。
32. 該哺乳動物がヒトである請求項30に記載の方法。
33. 該グルタミン又はグルタミン等価物を腸管外投与する請求項30に記載の方法。
34. 該グルタミン又はグルタミン等価物を静脈内投与する請求項33に記載の方法。
35. 該グルタミン又はグルタミン等価物を経腸的に投与する請求項30に記載の方法。
36. 哺乳動物の組織に対する放射線誘発性の酸化障害を減弱させる方法であって、グルタチオンレベルを増大させ、また維持させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を該哺乳動物に投与することを特徴とする方法。
37. 該放射線がX-放射線である請求項36に記載の方法。
38. 該哺乳動物がヒトである請求項36に記載の方法。
39. 該グルタミン又はグルタミン等価物を腸管外投与する請求項36に記載の方法。
40. 該グルタミン又はグルタミン等価物を静脈内投与する請求項39に記載の方法。
41. 該グルタミン又はグルタミン等価物を経腸的に投与する請求項36に記載の方法。

14. 該哺乳動物がヒトである請求項13に記載の方法。
15. 該生体異物が化学療法剤である請求項13に記載の方法。
16. 該生体異物がパラコート、アセトアミノフェン、シクロホスファミド、及び5-フルオロウラシルを含む群の中から選ばれる請求項13に記載の方法。
17. 該グルタミン又はグルタミン等価物を腸管外投与する請求項13に記載の方法。
18. 該グルタミン又はグルタミン等価物を静脈内投与する請求項17に記載の方法。
19. 該グルタミン又はグルタミン等価物を経腸的に投与する請求項13に記載の方法。
20. 組織グルタチオンが減少していることを特徴とする症状にかかった哺乳動物の組織グルタチオンレベルを増大させるための処置方法であって、該組織グルタチオンレベルを増大させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を該哺乳動物に投与することを特徴とする方法。
21. 該組織が肝組織である請求項20に記載の方法。
22. 該組織が空腸組織である請求項20に記載の方法。
23. 該症状が癌、栄養失調、ショック、感染、敗血症、及び食欲不振を含む群の中から選ばれる請求項20に記載の方法。
24. 該ショックが器官移植に付随するものである請求項23に記載の方法。
25. 該ショックが感染に付随するものである請求項23に記載の方法。
26. 該哺乳動物がヒトである請求項20に記載の方法。
27. 該グルタミン又はグルタミン等価物を腸管外投与する請求項20に記載の方法。
28. 該グルタミン又はグルタミン等価物を静脈内投与する請求項27に記載の方法。
29. 該グルタミン又はグルタミン等価物を経腸的に投与する請求項20に記載の方法。

明 細 書

発明の名称

グルタミンを用いるグルタチオンレベルの増大法

発明の分野

本発明は、哺乳動物組織及び血漿中のグルタチオンレベルの維持及び増大に関する。

発明の背景

グルタチオンは、殆どの細胞タイプに高濃度で存在するL-γ-グルタミル-L-システイニルグリシンのトリペプチドである。グルタチオンはそのスルフヒドリル基のおかげで、水素イオン及び不対電子に作用し、過酸及び過酸化ラジカルを中和することができる(Weister, A. の Nutrition Reviews 42:397-410(1984); Weister, A. の J. Biol. Chem. 253:17205-17208(1988); Kosower の Int. Rev. Cytology 54:109-180(1978))。

グルタチオン及びその酸化還元系酵素であるグルタチオン・ペルオキシダーゼ及びリクターゼは内生及び外生の酸化攻撃から守る広範かつ本質的な防御を提供することが、実験データにより示されている。多くの細胞タイプでは、グルタチオンの正常な又は増大したレベルが種々の異なる物質により引き起こされた細胞損傷から保護している[HarlanらのJ. Clin. Invest. 73:706-713(1984); ZoonらのAgents and Actions 10:528-535(1980); WeinbergらのJ. Clin. Invest. 80:1446-1454(1987); BabsonらのBiochem. Pharmacol. 30:2299-2304(1981); LashらのProc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83:4641-4645(1986); SzaboらのScience 214:200-202(1981)]。逆の立場から、グルタチオンの枯渇は、種々のストレスによる酸化的損傷の増大に対して組織を敏感にさせること[DenekeらのJ. Appl. Physiol. 58:571-574(1985); DavisらのCurrent Surgery 45:392-395(1988); ChenらのBiochem. Biophys. Res. Comm. 151:844-850(1988)]が示された。

グルタチオン合成は、 γ -グルタミルシステイン・シンターゼ(GGCS)及びグルタチオン・シンターゼの連動の活性化によって指令される。GGCSは酵素であり、細胞内のグルタチオンレベルによって阻害されるフィードバックである。さらに、グルタチオンの合成速度は基質の利用性によっても調節される。システインがグルタチオン合成の律速であることが報告されている[Weister, A. *Nutrition Reviews* 42:397-410(1984); Richman J. *Biol. Chem.* 250:1422-1426(1975)]。

グルタチオンの分解は結合酵素である γ -グルタミル・トランスペプチダーゼ(GGTP)に依存しており、これはグルタチオンの γ -グルタミル基がアミノ酸又は水のいずれかのアクセプター分子に移動してそれぞれ γ -グルタミルアミノ酸又はグルタメートが生成することを触媒する。分解されたグルタチオンのシステイン-グリニン部分はシペプチダーゼによって素早く分解され、生じた各アミノ酸は細胞内に吸収される。 γ -グルタミルアミノ酸は細胞内に移動させられ、 γ -グルタミル・サイクロトランスフェラーゼによる作用を受けて遊離アミノ酸とオキソプロリンを生じる。オキソプロリン(ピログルタミン酸)は5-オキソプロリナーゼによってグルタメートに変換される。グルタメートは次に、グルタチオン合成に使用される場合もあり、このサイクルが完了する[Weister, A. *Nutrition Reviews* 42:397-410(1984)]。

γ -グルタミル・サイクルは多くの細胞タイプに存在することが示されているが、その正確な生理学的機能は十分に分かっていない。 γ -グルタミルアミノ酸の生成はアミノ酸移送メカニズムの1つの形態を構成していることが提示されている[Griffithら *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.* 76:6319-6322(1979)]。しかし、他の研究者は、生理的条件下では、グルタメート生成による γ -グルタミル複合体の加水分解が主要な反応であることを示している[McIntyreら *Int. J. Biochem.* 12:545-551(1980); Cookら *Biochim. Biophys. Acta* 884:207-210(1986)]。

エンドトキシンのマウスにおける毒性用量が、グルタチオンに90%含まれる非タンパク質結合スルフィドヒドリン基の濃度を有意に減少させることが報告された。

火傷、後頭部結紮、エンドトキシン投与、寒熱暴露、転倒外傷、及び重篤な出血はすべて、肝のグルタチオンレベルを有意に減少させることが証明された。この枯渇のメカニズム及びその意義は不明であった[Beckらの *Proc. Soc. Expt. Biol.* 81:291-294(1952); Beckらの *Proc. Soc. Expt. Biol.* 86:823-827(1954)]。

このBeckらの観察の後、他の研究者によって、多くの動物ショックモデルにおけるグルタチオンの効果が実験された。エンドトキシンショック[Szymanskiらの *Proc. Soc. Expt. Biol.* 129:966-968(1968); Sumidaらの *Jap. Circ. J.* 45:1364-1368(1981); Kcsugiらの "New Approaches to Shock Therapy: Reduced GSE," in *Molecular Aspects of Shock and Trauma*, A. M. Lefer編, Alan R. Liss, Inc., ニューヨーク(1983)]、出血ショック[Borejsiらの *Folia Haematol.* 85:220-225(1968); Yamada, H. *Jap. J. Anesth.* 28:840-845(1977)]、及び心臓性ショック[Galvinらの *Am. J. Physiol.* 235:H657-H663(1978)]における動物モデルにグルタチオンを外因的に投与すると、組織損傷は有意に減衰し、生存率が改善された。さらに、最近の証拠により、腫瘍壊死因子は酸化的損傷によって細胞障害を誘発できることが示され[Matanabeらの *Immunopharm. Immunotox.* 10:109-116(1988); Matthewsらの *Immunology* 62:153-155(1987)]、ラットにおいてグルタチオンレベルの枯渇により腫瘍壊死因子の致死効果が従来の非致死量にまで増大した[Ziemanららの *J. Immunology* 142:1405-1409(1989)]。

断食の24から48時間後には、グルタチオンの腸内粘膜レベルも有意に減少することが示されている[Ogasawaraらの *Res. Exp. Med.* 169:195-204(1989); Siegersらの *Pharmacology* 39:121-128(1989)]。グルタチオンの赤血球レベルはこの断食時に変化せず、より長い4日間の断食後半減期と符号していた[Choらの *J. Nutr.* 111:914-922(1981)]。

放射線療法は局在癌の制御のために行われる局所形態の処置である。放射線療法の成功は、放射線照射後のイオン化事象による遊離ラジカルの産生に左右される。得られた遊離ラジカル及び酸化物質は、局在癌のDNA分子に対してDNAの壊分解及び他の障害を及ぼす。しかし、放射線療法は正常組織に対して同様に

に付随的障害を及ぼし、正常組織に対する障害は腫瘍の大きさに伴って増大する。この正常組織に対する酸化的障害を予防し、減少させることは放射線療法を受ける患者にとって有益であろう。

多くの治療物質は、酸化的代謝産物の産生によって肝臓に障害を及ぼす場合がある。アセトアミノフェン(パラセタモール)は普通に使用されている鎮痛性の大量薬であるが、頻繁に中毒の原因にもなっている。アセトアミノフェンの代謝経路はチトクロームP-450に触媒される活性化であり、これにより細胞毒性物質、具体的には還元されたグルタチオンと結合する反応性の代謝産物が生成される。

肝臓に酸化的障害を引き起こし得るその他の普通の物質は、広範に使用されている抗癌剤シクロホスファミドの代謝産物であるアクロレインである。アクロレインは細胞スルフィドヒドリンと結合し、細胞内のグルタチオンを枯渇させることができ、それにより細胞を死に至らしめる[Dawson, J. R. らの *Arch. Toxicol.* 55:11-15(1984)]。シクロホスファミド毒性の初期の臨床症状には出血性膀胱炎、不妊症、及び脱毛症などがある[Izard, C. らの *Mutation Research* 47:115-138(1978)]。

酸化的障害を引き起こすことのできる化合物は意図的に投与する医薬品に限られない。パラコートは、肺、肝、心臓、腎臓、胃などの殆どの器官に毒性作用を及ぼす除草剤である。パラコートは、過酸化水素及びスーパーオキシド・ラジカルなどの反応性の酸素種を産生させ得る酸化還元サイクリング反応を受ける[Dawson, J. R. らの *Mutation Research* 47:115-138(1978)]。

N-アセチルシステインは、アセトアミノフェン、アクロレイン、及びパラコートの中毒された肝細胞における毒性に対して保護作用を有している。N-アセチルシステインはグルタチオンの前駆体として機能し、肝細胞と同時インキュベートしたパラコートの毒性を減少させた[Dawson, J. R. らの *Arch. Tox.* 55:11-15(1984)]。N-アセチルシステインは現在、過剰量のアセトアミノフェンを摂取した患者を臨床的に処置するための選択手段である。しかし、N-アセチルシステインは米国では静脈内用途として許可されておらず、従って胃腸機能の損傷が提示

されている患者には利用することができない。

アセトアミノフェンを過剰投与した場合、細胞内グルタチオンの枯渇により細胞死及び肝障害を引き起こされ得る[Dawson, J. R. らの *Arch. Tox.* 55:11-15(1984)]。アセトアミノフェン中毒のため、英国のみでも毎年150人以上の人が死亡している[Weredith, T. J. らの *Br. Med. J.* 293:345-346(1986)]。アセトアミノフェン誘発性の肝疾患を有する100人の患者を調べ、現在使用されている解毒剤であるアセチルシステインを投与したにも拘わらず、37%の死亡率が観察された。死亡率は解毒剤を投与しない患者では58%であった[Harrison, P. M. らの *The Lancet*: 1572-1574(1990年6月30日)]。従って、現在使用されている処置により死亡率の幾分か減少が認められるが、さらに死亡率を減少させるためのより有効な処置が求められている。

アセトアミノフェン、シクロホスファミド、及び毒性誘導体を代謝できる他の薬物の投与は、疾患及び栄養失調による有意な身体的ストレス下に既にいる患者に対して行うことが多い。これらの患者では、グルタチオンの肝貯蔵が正常レベル以下に減少しており、肝臓の解毒性が低下している。従って、組織グルタチオンレベルに対する断食の効果は、抗毒素又は他の強力な医薬物質が投与されている患者の栄養状態が低下している点から見て重要である。

肝グルタチオンレベルは、断食の24から48時間以内に約50%に低下する[Leafらの *Biochem. J.* 41:280-287(1947); Choらの *J. Nutr.* 111:914-922(1981); Strubeltらの *Toxic. Appl. Pharm.* 60:56-77(1981)]。これは、肝グルタチオンの約4時間という短い半減期と矛盾がない。グルタチオンを腸管外又は腹腔内のいずれから外因的に投与しても、その組織レベルを増大させるには相対的に有効でない[Andersonらの *Arch. Biochem. Biophys.* 239:538-548(1985)]。血漿グルタチオンは迅速に代謝され、殆どの組織は無害の外因性グルタチオンを大量に輸送することができない。血漿中に存在する少量のグルタチオンは、主として迅速な肝合成とその放出、及び迅速な胃分解によるものである。

グルタチオンの血漿レベルは細胞レベルよりも100-500倍低い、グル

タチオンの有意な量は、その迅速な流動性のために管理することができる[GriffithらのProc. Natl. Acad. Sci., U. S. A. 76:5606-5610(1979)]。Birotaらは、細胞膜を酸化的障害から保護するには血漿グルタチオンの肝からの放出が重要であると仮定した。ショック誘発性の肝不全は血漿グルタチオンの十分な合成及び放出を阻害する場合があります、それにより酸化的障害を以後に引き起こすこともあり得る[BirotaらのGastroenterology 97:853-859(1989); KellierらのArch. Surg. 120:941-945(1985)]。

適切な栄養を摂取できない患者は総合腸管外栄養剤で処置することが多い。医薬品製剤を腸管外から投与することは、胃腸不全の患者にとっても適切である。しかし、アセトアミノフェンの過剰用量に対して普通に使用される解毒剤であるN-アセチルシステインは米国では腸管外として許可されていない。従って、アセトアミノフェンの過剰用量に伴う非機能的又は不全性の胃腸系統の患者にはN-アセチルシステインの静脈内投与を行うことができない。

薬物代謝産物の解毒及び細胞成分の過酸化の予防に対してグルタチオンが果たす重要な役割から見て、特に身体へのストレス時にグルタチオンの肝貯蔵を維持させることが必要となる。

発明の概要

本発明はグルタチオンの投与によってグルタチオンの組織又は血液レベルを維持又は増大させる方法を提供するものである。

図面の簡単な説明

第1図： 第1図は、5-フルオロウラシル(5FU)で処置し、標準的なTPN又はグルタミン供給TPNを与えたラットにおける肝グルタチオンレベルを示すグラフである。

詳しい態様の説明

本発明の方法によれば、グルタミンを投与することによってグルタチオンの肝臓内レベルを維持又は増大させることができる。本発明は、グルタチオンの組織又は血液レベルが減少していると分かっている又は、その疑いのあるすべての生

の量、レベル又は濃度よりもその量、レベル又は濃度を増大させることを意味する。

「化学療法処置」とは、疾患又は病因学的症状を予防、軽減、又は治癒させるための薬物又は化学療法物質を哺乳動物に投与することを意味する。化学療法物質は癌の処置に投与するのが普通であろうが、他の化学療法物質もこの用語の意義に包含される。

「生体異物」とは、哺乳動物に暴露されるが、哺乳動物に天然では存在していない化合物を意味する。この化合物としては薬物、化学療法物質、農薬、又は除草剤を挙げることができるが、求核基を有する他の化合物、又は求核基を有する誘導体に代謝される他の化合物も包含される。

グルタミンの「超正常量(正常以上量, supranormal amount)」とは、哺乳動物が食餌中又は他の手段によって与えられる量よりも多いグルタミンの量又は濃度を意味する。ヒトに於けるグルタミンの超正常量は、食事又はヒトに投与される他のものの中に見いだされる量よりも多い量であり、例えば総合腸管外栄養剤の一部分として、又は特別の食事製剤中に投与する。

「ショック」とは、哺乳動物における血液の部分的又は全体的な減少又は停止である。この用語には出血性ショック、敗血症ショック、及び器官移植時の血管の交叉クランプに付随する状態が包含される。

「腸」とは、胃を含む消化性の管の部分及び胃への道位部分の意味する。

「腸管外」とは、消化管の外側領域を意味する。

本発明のもう1つの態様では、癌症状のために化学療法又は放射線処置を施されている、又はその予定のあるヒトに超正常量のグルタミン又はグルタミン等価物を投与する。化学療法又は放射線処置の前、中及び/又は後にグルタミン又はグルタミン等価物を投与すると、グルタチオンの肝貯蔵が増大し、それにより化学療法又は放射線処置に起因する代謝産物を無毒化する肝臓の能力が増大される。放射線の処置時に生じる遊離ラジカルの組織障害作用も、グルタミン又はグルタミン等価物を投与することによって軽減することができる。

理学的及び病因学的症状に使用することを目的としている。本発明はまた、肝グルタチオンレベルを減少させるためのあらゆる治療計画と一緒に使用することが同様に可能である。さらに、本発明は、栄養失調の結果として肝グルタチオンの貯蔵が減少する場合のある症状単独に、又は病因学的疾患を伴ったその症状に使用できる。

グルタチオンを適切な濃度で維持させることは重要であり、肝臓はストレス時に大量のグルタチオンを迅速に合成することができる。薬物誘導性の組織障害の場合、メルカプトツール酸に代謝された後における薬物-グルタチオン複合体の尿中への大量排泄に抗するためにグルタチオンの合成速度が増大することが必要である。排泄される量は肝に元々存在しているグルタチオンの総量よりも数倍多くなり得る。

しかし、種々の症状は肝グルタチオンを枯渇させることができ、解毒作用によっては比較的小さな貯蔵体のままである。肝グルタチオン濃度の減少を速めること、及び酸化的ストレスは肝からのジスルフィドとしてのグルタチオンの輸送を増大させる。グルタチオン合成に対する要求が増大している状況下では、肝はグルタチオンのプールとしての付加的な要件を満たすことができず、それ以外では薬物の毒性用量によって細胞及び組織損傷が招来される場合がある。

本明細書に記載している「哺乳動物」なる用語はヒトを含む用語として使用している。

「グルタミン等価物」とは、哺乳動物細胞内又は組織もしくは血漿中のグルタチオンの量をインビトロ又はインビボにおいて維持し、又は増大できるグルタミンの同族体、置換産物、異性体、相同体、又は誘導体を意味する。

細胞内又は組織もしくは血漿中のグルタチオンの量、レベル又は濃度を「維持させる」とは、本発明による処置を行わなかったら起こるであろうグルタチオンの部分的又は全体的な枯渇を予防することを意味する。

細胞内又は組織もしくは血漿中のグルタチオンの量、レベル又は濃度を「増大させる」とは、処置する前に細胞、組織又は血漿中に存在していたグルタチオン

グルタミンは、1つ又はそれ以上の毒性代謝産物を同様に産生する化合物を摂取した、又はそれに暴露されたヒトに投与することもできる。例えば、過剰用量のアセトアミノフェンは、アセトアミノフェンの主要な代謝経路の飽和によって肝臓毒素となり得る。

通常、アセトアミノフェンはグルクロン酸及び硫酸との結合によって身体から除去されるが、過剰用量の場合、これらの経路は飽和してしまう。過剰のアセトアミノフェンはチトクロームP-450により活性化され、その反応性代謝産物は還元グルタチオンと結合する。適切なグルタチオンが存在しないと、反応性代謝産物は他の細胞成分と結合し、肝障害の原因となる。本発明では、超正常量のグルタミン又はグルタミン等価物をアセトアミノフェン過剰投与の診断後に投与することにより、グルタミンを投与しなければ起こったであろう肝障害のすべて又はその部分を解消し、又は予防することができる。

組織又は血漿グルタチオンレベルを維持又は増大させるに有効なグルタミン又はグルタミン等価物の量は患者の必要度に応じて変化する。長期の化学療法を受けている患者にとっては、グルタチオンの増大レベルを維持、達成するのにグルタミン又はグルタミン等価物を日中にならって頻繁な間隔で投与するのが好ましい。疾患の重症度に応じてグルタミンは静脈内投与でき、又は食事に含有させることもできる。投与するグルタミンの量は0.1-2.0g/kg体重/日であり、0.3-0.5g/kg体重/日の範囲が好ましい。

パラコート又は求核基を有する他の化合物又は求核性の誘導体に代謝される他の化合物への暴露、などの急性中毒の場合は、最初に超正常量のグルタミン又はグルタミン等価物を0.5-2.0g/kg体重/日の範囲で投与し、グルタチオンの肝レベルを迅速に増大させる。最初の処置の後、グルタミン又はグルタミン等価物のさらなる量を70-500mg/kg体重/日の範囲で投与し、グルタチオンレベルを維持せねばよい。投与経路は中毒の重症度によって左右されるが、始めに静脈内投与を行い、次いで経口投与を単独で、又は食物と共に行うことができる。

グルタミンは経腸的手段及び経腸外手段によって投与できる。経腸投与は胃又は十二指腸領域につづく盲先を介して設置されるチュービングによって行うことができる。

腸管外投与の例としては、皮下、筋肉内又は静脈内注射、鼻咽喉又は粘膜吸収、又は経皮吸収などの経路を挙げることができるが、これらに限定されない。

腸管外投与のための調製物には、減菌水性又は非水性溶液、懸濁液及びエマルジョンがある。担体又は陰陽性ドレッシングを使用すれば、皮膚透過性を増し、吸収を増大させることができる。

グルタミンは単独で、又は食餌添加物として投与することができる。食餌添加物として使用する場合は、グルタミンは患者に投与する前に、存在する経腸又は腸管外食餌と混合すればよい。例えば、グルタミンは標準的な総合腸管栄養(TPN)製剤に含有させることができる。あるいは、グルタミンは食餌の他の成分と直接に混合することなく、分離して投与することができる。

本発明の方法は、グルタミンと同等の機能特性を保持しているグルタミンの機能的同族体、置換産物、異性体、又は相同体を用いても実施することができる。具体的には、グルタミン等価物はインビトロ又はインビボのいずれかで試験すれば、肝細胞におけるグルタチオンレベルの維持又は増大に有効となるであろう。

グルタミン又はグルタミン等価物の投与により、アセトアミノフェンに起因する毒性から保護される。アセトアミノフェンは例えばコデイン又は偽塩酸エビネフリンと一緒に、又は単独で鎮痛剤として普通に使用されている強力な肝毒性物質である。アセトアミノフェンを含有する医薬組成物は大量薬として自由に入手できる。肝毒性、時に致死性はアセトアミノフェンの過剰投与時における既知の作用である。

アセトアミノフェンの普通の調製物は、錠剤又はカプセル剤1個当たり325-500mgを含有している。肝毒性は10gの摂取により引き起こされ得、これは500mg錠剤の20個分に相当する。しかし、致死は15gを摂取した後引き起こされ得るが、過剰投与のために入院する前における100個の錠剤(ア

セトアミノフェン30-50g)の消費が不明であるわけではない。

アセトアミノフェン誘発性の劇症肝不全に罹患した100人の患者を試験することにより、アセトアミノフェン解毒剤を投与しなかった患者の死亡率が58%であり、過剰投与の10-36時間後に解毒剤を投与した患者のそれは37%であった、という報告がなされた[Barrison, P. M. らのThe Lancet: 1572-1574(1980年6月30日)]。

本発明では、グルタミンを投与することにより、アセトアミノフェン毒性に關与する死亡率を減少させる。5日間グルタミンを前もって食餌させておいたラットをアセトアミノフェンで処置した10時間後では、アセトアミノフェンでの処置の6時間後に減少した肝グルタチオンレベルを正常付近にまで回復させることが認められた。通常の食事を与えたラットにおけるグルタチオンの肝レベルは、10時間目では正常レベルよりも低い。

グルタミンを添加した食事を与えたラット群の死亡率が15%であることと比較すると、通常の食事を与えたラット群の死亡率が大きい(46%)という、グルタチオンレベルの回復の相違が見られる。

過剰用量のアセトアミノフェンの摂取後、ヒトに超正常の量のグルタミンを投与すると、正常限界内の肝機能の維持と患者の回復が認められる。アセトアミノフェン32.5g(325mgカプセル剤100個)を摂取した20時間後に、グルタミン40gによる毎日の処置を開始した。グルタミンは、1日当たりメチオニン1gを含むアミノ酸100gの総量で静脈内投与した。患者の消化管機能が喪失していたため、経腸投与は不可能であった。

グルタミンを投与した4日間は殆どの肝機能試験は正常限界内にあり、患者の回復を参照しつつ4日後に処置を中断した。従って、本発明に従い、超正常の量のグルタミンを投与すると、致死的な可能性のある過剰用量のアセトアミノフェンを飲んだ後でも患者の肝機能及び回復が維持される。

グルタミン投与によって、普通に用いられている別の薬物、5-フルオロウラシル[5FUと呼ばれる5-フルオロ-2, 4-(1H, 3H)-ピリミジン]

オン)に付随する毒性も減弱される。5FUは結腸、直腸、乳房、胃及び脾臓の癌腫を管理するために処方される強力な化学療法剤である。超正常量のグルタミンを投与することにより、グルタチオンの組織レベルを、5FUを投与する前日又は前週から高めることができる。グルタミン投与によって、高められたグルタチオンレベルのままで5FU療法の間持続させることもできる。

5FU処置の5日前からグルタミン添加TPNを与えたラットでは、肝及び空腸のグルタチオンレベルは標準的TPNを与えたラットのそれよりも有意に高かった。標準的TPNを与えたラットの3日間生存率は64%であるが、グルタミン添加TPNを与えたラットの生存率は88%であり、これは標準的TPN群よりも有意に高い増大である。

このように、超正常量のグルタミンを投与すれば、普通の療法剤を暴露させたラットにおけるグルタチオンの組織レベルを有意に増大させ、生存率を有意に増大させることができる。さらに、超正常量のグルタミンを投与すること、普通の肝毒薬、アセトアミノフェンの致死的可能性のある用量を投与した後のヒトの生存率を高め、正常な肝機能を維持させることができる。

以下に実施例を記載して、グルタミン投与が組織グルタチオンレベルを増大させ、酸化的損傷を組織に引き起こすことのできる物質に動物を暴露させることに伴う死亡率を減少させることのできるその能力をさらに詳細に説明する。しかし、これらの実施例はいかなる意味においても限定的に解釈すべきでなく、むしろ本発明の種々の特徴を単に説明するだけのものと解釈すべきである。

実施例1

雄性ウィスター・ラット(n=69, 202 ± 2g)に空腸膵臓カテーテル法(jugular venous catheterization)を施し、2つの群のいずれかに無作為に分けた：(1) 標準的TPN(STD)、及び(2) グルタミン添加TPN(グルタミン-TPN)。すべてのTPN食餌は等量、及び等カロリーであった。食事の5日後に5FU(150mg/kg)を腹腔内投与した。0時(基準、5FU前)、5FU投与後1、2、及び3日目にラットを次々と殺した。組織を採取し、肝及

び空腸膵臓グルタチオン、及び血漿グルタミンを測定した。Anderson[Anderson, M. E. "Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione," in Glutathione, ドルフィン(Dolphin)ら編, ジョン・ウィリー & サンズ, Inc., ニューヨーク, パートA, 339-365頁(1989)]の方法によって、総グルタチオンを検定した。72時間生存率のデータを入手するため、さらなる動物を試験した。得られた結果を平均±SEMで表す。

基準組織グルタチオンレベルは両群ともに同様であった(第1図)。5FU投与後では、肝グルタチオンはSTDラットでは正常レベルよりも下方に減少した。これとは対照的に、グルタミン-TPNラットは5FU投与後2及び3日目の時点にて肝グルタチオンを有意に高いレベルで維持することができた(第1図)。両群間の生存率の有意な差は後方の時間点になる程に明らかとなった。空腸グルタチオンは同様のパターンで推移する傾向にあった(第1表)。

グルタチオン添加TPNを投与すると、肝及び空腸グルタチオンレベルは標準的TPNを与えたラットで観察されるそれよりも高いレベルで維持された。従って、グルタミンの投与により、組織グルタチオンレベルは増大し、酸化的損傷に対して保護効果が得られる。

実施例2

空腸膵臓カテーテル法に従って、雄性ウィスター・ラット(n=97, 201 ± 2g)を2つの群のいずれかに無作為に分けた：(1) グルタミン添加TPN(GLN)、及び(2) 標準的TPN(STD)。すべての腸管外食餌は等量、及び等カロリーであった。食事の5日目にアセトアミノフェン(400mg/kg IP)を投与し、注射後0時、1、6、10、及び24時間時点でラットを殺した。組織を採取し、肝グルタチオン、及び肝組織構造を調査した。肝酵素及びグルタチオン(全及び酸化グルタチオン)測定のために血漿を入手した。

第2表に示されるように、グルタミンを与えたラットはアセトアミノフェン投与後6及び10時間の両時点にてSTDラットと比較すると有意に高い肝グルタチオンレベルを示した。24時間の時点では、グルタミン添加TPNを与えたラッ

トはSTDラットと比較して有意に低い血漿グルタミンレベルを示し、またSTDラットよりも低い死亡率であった。血漿グルタミンレベルは添加ラットにて維持されたが、STDラット群では正常レベルよりも低下した。

これらのデータは、グルタミン添加TPNを投与すると、肝グルタチオンレベルが上昇し、肝臓保護作用が大きくなり、さらにアセトアミノフェン誘発性の肝臓損傷時の死亡率を減少させることを示している。データはさらに、生存率の増大がグルタミン添加及び肝グルタチオン合成の補助と相関しており、グルタミン添加食餌の投与により宿主の抗酸化防御が増大されることも示している。

実施例3

アセトアミノフェン325mgを含有する100個のカプセル剤を自殺目的で摂取した48才の男性に、その5時間後に緊急治療室に運んだ。入院時における患者のアセトアミノフェンの血漿レベルは224mg/dlであった。この患者は未知量のバルビツレート及びブプロフェンも飲んでた。アセトアミノフェンの過剰用量のために施される標準的な治療法であるN-アセチルシステインの経腸投与は、この患者の消化管不全のために実施不可能であった。

入院後12時間の後、グルタミン及び他のアミノ酸を含有するデキストロースの10%溶液を静脈内に投与する処置を開始した。4日間にわたって、1日当たりグルタミン40g及びメチオニン1gを1日当たり総アミノ酸量100gで患者に投与した。

実施した殆どの肝機能検査は、グルタミンを静脈内注入していた4日間の期間中、正常限界内であった。第3表に示されるように、グルタミン処置の中及び処置後では総ビリルビンは正常レベルを越えて上昇しなかった。

患者が実質的に回復した4日後に、処置を中断した。

本発明を好ましい態様と共に説明してきたが、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく、修飾及び改変が可能であることは理解されよう。このような修飾は本発明及び添付の請求の範囲の範囲内に包含されたと考えられる。

第1表

群	肝GSH (nmol/g体重)		空腸GSH (nmol/g体重)		血漿 GLN(μM)	3日目 生存率
	2日	3日	2日	3日		
STD (n=24)	6.14±28	5.83±42	1.91±14	1.96±14	671±30	64%(21/33)
GLN-TPN (n=28)	6.99±29*	7.38±37*	2.09±17	2.27±14	870±47	88%(29/33)*

*p<0.05 対2ファクター-ANOVAによるSTD, hoc後のScheffeのF試験
+p<0.05 対ChiスクエアによるTPN。

第2表

群	0時	6時	10時	SGPT(IU/L)	GLN(μM)	死亡率
GLN (n=27)	6.68±58	3.18±31*	6.07±26*	178±16*	680±26*	4/26(15%)*
STD (n=35)	6.34±17	1.85±10	4.15±61	262±39	469±68	13/28(46%)

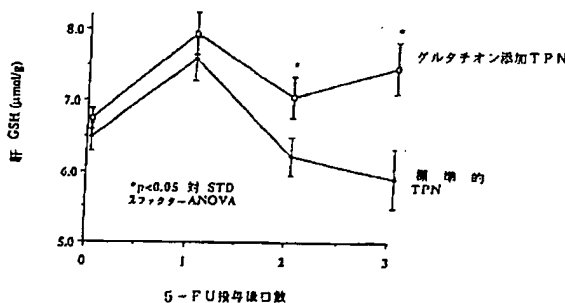
*p<0.05 対2ファクター-ANOVAによるSTD。
+p<0.05 対ChiスクエアによるSTD。

第3表

処置	処置前	処置後	処置後	処置後	処置後	処置後
3日	0日	1日	2日	3日	4日	1日
総ビリルビン (正常0.1-1.0mg/dl)	0.5	0.3	0.5	0.3	0.5	0.70.4
AST (正常22-47単位/ml)	15	33	37	74	185	19640

*はグルタミンによる処置を開始した後の日数を示している。

Figure 1 5FU投与後の腸胃外食餌ラットにおける肝グルタチオン



国際調査報告

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370) (371) (372) (373) (374) (375) (376) (377) (378) (379) (380) (381) (382) (383) (384) (385) (386) (387) (388) (389) (390) (391) (392) (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407) (408) (409) (410) (411) (412) (413) (414) (415) (416) (417) (418) (419) (420) (421) (422) (423) (424) (425) (426) (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) (438) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450) (451) (452) (453) (454) (455) (456) (457) (458) (459) (460) (461) (462) (463) (464) (465) (466) (467) (468) (469) (470) (471) (472) (473) (474) (475) (476) (477) (478) (479) (480) (481) (482) (483) (484) (485) (486) (487) (488) (489) (490) (491) (492) (493) (494) (495) (496) (497) (498) (499) (500) (501) (502) (503) (504) (505) (506) (507) (508) (509) (510) (511) (512) (513) (514) (515) (516) (517) (518) (519) (520) (521) (522) (523) (524) (525) (526) (527) (528) (529) (530) (531) (532) (533) (534) (535) (536) (537) (538) (539) (540) (541) (542) (543) (544) (545) (546) (547) (548) (549) (550) (551) (552) (553) (554) (555) (556) (557) (558) (559) (560) (561) (562) (563) (564) (565) (566) (567) (568) (569) (570) (571) (572) (573) (574) (575) (576) (577) (578) (579) (580) (581) (582) (583) (584) (585) (586) (587) (588) (589) (590) (591) (592) (593) (594) (595) (596) (597) (598) (599) (600) (601) (602) (603) (604) (605) (606) (607) (608) (609) (610) (611) (612) (613) (614) (615) (616) (617) (618) (619) (620) (621) (622) (623) (624) (625) (626) (627) (628) (629) (630) (631) (632) (633) (634) (635) (636) (637) (638) (639) (640) (641) (642) (643) (644) (645) (646) (647) (648) (649) (650) (651) (652) (653) (654) (655) (656) (657) (658) (659) (660) (661) (662) (663) (664) (665) (666) (667) (668) (669) (670) (671) (672) (673) (674) (675) (676) (677) (678) (679) (680) (681) (682) (683) (684) (685) (686) (687) (688) (689) (690) (691) (692) (693) (694) (695) (696) (697) (698) (699) (700) (701) (702) (703) (704) (705) (706) (707) (708) (709) (710) (711) (712) (713) (714) (715) (716) (717) (718) (719) (720) (721) (722) (723) (724) (725) (726) (727) (728) (729) (730) (731) (732) (733) (734) (735) (736) (737) (738) (739) (740) (741) (742) (743) (744) (745) (746) (747) (748) (749) (750) (751) (752) (753) (754) (755) (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762) (763) (764) (765) (766) (767) (768) (769) (770) (771) (772) (773) (774) (775) (776) (777) (778) (779) (780) (781) (782) (783) (784) (785) (786) (787) (788) (789) (790) (791) (792) (793) (794) (795) (796) (797) (798) (799) (800) (801) (802) (803) (804) (805) (806) (807) (808) (809) (810) (811) (812) (813) (814) (815) (816) (817) (818) (819) (820) (821) (822) (823) (824) (825) (826) (827) (828) (829) (830) (831) (832) (833) (834) (835) (836) (837) (838) (839) (840) (841) (842) (843) (844) (845) (846) (847) (848) (849) (850) (851) (852) (853) (854) (855) (856) (857) (858) (859) (860) (861) (862) (863) (864) (865) (866) (867) (868) (869) (870) (871) (872) (873) (874) (875) (876) (877) (878) (879) (880) (881) (882) (883) (884) (885) (886) (887) (888) (889) (890) (891) (892) (893) (894) (895) (896) (897) (898) (899) (900) (901) (902) (903) (904) (905) (906) (907) (908) (909) (910) (911) (912) (913) (914) (915) (916) (917) (918) (919) (920) (921) (922) (923) (924) (925) (926) (927) (928) (929) (930) (931) (932) (933) (934) (935) (936) (937) (938) (939) (940) (941) (942) (943) (944) (945) (946) (947) (948) (949) (950) (951) (952) (953) (954) (955) (956) (957) (958) (959) (960) (961) (962) (963) (964) (965) (966) (967) (968) (969) (970) (971) (972) (973) (974) (975) (976) (977) (978) (979) (980) (981) (982) (983) (984) (985) (986) (987) (988) (989) (990) (991) (992) (993) (994) (995) (996) (997) (998) (999) (1000) (1001) (1002) (1003) (1004) (1005) (1006) (1007) (1008) (1009) (1010) (1011) (1012) (1013) (1014) (1015) (1016) (1017) (1018) (1019) (1020) (1021) (1022) (1023) (1024) (1025) (1026) (1027) (1028) (1029) (1030) (1031) (1032) (1033) (1034) (1035) (1036) (1037) (1038) (1039) (1040) (1041) (1042) (1043) (1044) (1045) (1046) (1047) (1048) (1049) (1050) (1051) (1052) (1053) (1054) (1055) (1056) (1057) (1058) (1059) (1060) (1061) (1062) (1063) (1064) (1065) (1066) (1067) (1068) (1069) (1070) (1071) (1072) (1073) (1074) (1075) (1076) (1077) (1078) (1079) (1080) (1081) (1082) (1083) (1084) (1085) (1086) (1087) (1088) (1089) (1090) (1091) (1092) (1093) (1094) (1095) (1096) (1097) (1098) (1099) (1100) (1101) (1102) (1103) (1104) (1105) (1106) (1107) (1108) (1109) (1110) (1111) (1112) (1113) (1114) (1115) (1116) (1117) (1118) (1119) (1120) (1121) (1122) (1123) (1124) (1125) (1126) (1127) (1128) (1129) (1130) (1131) (1132) (1133) (1134) (1135) (1136) (1137) (1138) (1139) (1140) (1141) (1142) (1143) (1144) (1145) (1146) (1147) (1148) (1149) (1150) (1151) (1152) (1153) (1154) (1155) (1156) (1157) (1158) (1159) (1160) (1161) (1162) (1163) (1164) (1165) (1166) (1167) (1168) (1169) (1170) (1171) (1172) (1173) (1174) (1175) (1176) (1177) (1178) (1179) (1180) (1181) (1182) (1183) (1184) (1185) (1186) (1187) (1188) (1189) (1190) (1191) (1192) (1193) (1194) (1195) (1196) (1197) (1198) (1199) (1200) (1201) (1202) (1203) (1204) (1205) (1206) (1207) (1208) (1209) (1210) (1211) (1212) (1213) (1214) (1215) (1216) (1217) (1218) (1219) (1220) (1221) (1222) (1223) (1224) (1225) (1226) (1227) (1228) (1229) (1230) (1231) (1232) (1233) (1234) (1235) (1236) (1237) (1238) (1239) (1240) (1241) (1242) (1243) (1244) (1245) (1246) (1247) (1248) (1249) (1250) (1251) (1252) (1253) (1254) (1255) (1256) (1257) (1258) (1259) (1260) (1261) (1262) (1263) (1264) (1265) (1266) (1267) (1268) (1269) (1270) (1271) (1272) (1273) (1274) (1275) (1276) (1277) (1278) (1279) (1280) (1281) (1282) (1283) (1284) (1285) (1286) (1287) (1288) (1289) (1290) (1291) (1292) (1293) (1294) (1295) (1296) (1297) (1298) (1299) (1300) (1301) (1302) (1303) (1304) (1305) (1306) (1307) (1308) (1309) (1310) (1311) (1312) (1313) (1314) (1315) (1316) (1317) (1318) (1319) (1320) (1321) (1322) (1323) (1324) (1325) (1326) (1327) (1328) (1329) (1330) (1331) (1332) (1333) (1334) (1335) (1336) (1337) (1338) (1339) (1340) (1341) (1342) (1343) (1344) (1345) (1346) (1347) (1348) (1349) (1350) (1351) (1352) (1353) (1354) (1355) (1356) (1357) (1358) (1359) (1360) (1361) (1362) (1363) (1364) (1365) (1366) (1367) (1368) (1369) (1370) (1371) (1372) (1373) (1374) (1375) (1376) (1377) (1378) (1379) (1380) (1381) (1382) (1383) (1384) (1385) (1386) (1387) (1388) (1389) (1390) (1391) (1392) (1393) (1394) (1395) (1396) (1397) (1398) (1399) (1400) (1401) (1402) (1403) (1404) (1405) (1406) (1407) (1408) (1409) (1410) (1411) (1412) (1413) (1414) (1415) (1416) (1417) (1418) (1419) (1420) (1421) (1422) (1423) (1424) (1425) (1426) (1427) (1428) (1429) (1430) (1431) (1432) (1433) (1434) (1435) (1436) (1437) (1438) (1439) (1440) (1441) (1442) (1443) (1444) (1445) (1446) (1447) (1448) (1449) (1450) (1451) (1452) (1453) (1454) (1455) (1456) (1457) (1458) (1459) (1460) (1461) (1462) (1463) (1464) (1465) (1466) (1467) (1468) (1469) (1470) (1471) (1472) (1473) (1474) (1475) (1476) (1477) (1478) (1479) (1480) (1481) (1482) (1483) (1484) (1485) (1486) (1487) (1488) (1489) (1490) (1491) (1492) (1493) (1494) (1495) (1496) (1497) (1498) (1499) (1500) (1501) (1502) (1503) (1504) (1505) (1506) (1507) (1508) (1509) (1510) (1511) (1512) (1513) (1514) (1515) (1516) (1517) (1518) (1519) (1520) (1521) (1522) (1523) (1524) (1525) (1526) (1527) (1528) (1529) (1530) (1531) (1532) (1533) (1534) (1535) (1536) (1537) (1538) (1539) (1540) (1541) (1542) (1543) (1544) (1545) (1546) (1547) (1548) (1549) (1550) (1551) (1552) (1553) (1554) (1555) (1556) (1557) (1558) (1559) (1560) (1561) (1562) (1563) (1564) (1565) (1566) (1567) (1568) (1569) (1570) (1571) (1572) (1573) (1574) (1575) (1576) (1577) (1578) (1579) (1580) (1581) (1582) (1583) (1584) (1585) (1586) (1587) (1588) (1589) (1590) (1591) (1592) (1593) (1594) (1595) (1596) (1597) (1598) (1599) (1600) (1601) (1602) (1603) (1604) (1605) (1606) (1607) (1608) (1609) (1610) (1611) (1612) (1613) (1614) (1615) (1616) (1617) (1618) (1619) (1620) (1621) (1622) (1623) (1624) (1625) (1626) (1627) (1628) (1629) (1630) (1631) (1632) (1633) (1634) (1635) (1636) (1637) (1638) (1639) (1640) (1641) (1642) (1643) (1644) (1645) (1646) (1647) (1648) (1649) (1650) (1651) (1652) (1653) (1654) (1655) (1656) (1657) (1658) (1659) (1660) (1661) (1662) (1663) (1664) (1665) (1666) (1667) (1668) (1669) (1670) (1671) (1672) (1673) (1674) (1675) (1676) (1677) (1678) (1679) (1680) (1681) (1682) (1683) (1684) (1685) (1686) (1687) (1688) (1689) (1690) (1691) (1692) (1693) (1694) (1695) (1696) (1697) (1698) (1699) (1700) (1701) (1702) (1703) (1704) (1705) (1706) (1707) (1708) (1709) (1710) (1711) (1712) (1713) (1714) (1715) (1716) (1717) (1718) (1719) (1720) (1721) (1722) (1723) (1724) (1725) (1726) (1727) (1728) (1729) (1730) (1731) (1732) (1733) (1734) (1735) (1736) (1737) (1738) (1739) (1740) (1741) (1742) (1743) (1744) (1745) (1746) (1747) (1748) (1749) (1750) (1751) (1752) (1753) (1754) (1755) (1756) (1757) (1758) (1759) (1760) (1761) (1762) (1763) (1764) (1765) (1766) (1767) (1768) (1769) (1770) (1771) (1772) (1773) (1774) (1775) (1776) (1777) (1778) (1779) (1780) (1781) (1782) (1783) (1784) (1785) (1786) (1787) (1788) (1789) (1790) (1791) (1792) (1793) (1794) (1795) (1796) (1797) (1798) (1799) (1800) (1801) (180		
---	--	--

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/195	ADD	8413-4C	
	ADU	8413-4C	
	ADZ	8413-4C	
	AGA	8413-4C	
31/505		9360-4C	
31/675	ADU	8314-4C	

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成11年(1999)2月9日

【公表番号】特表平6-501000

【公表日】平成6年(1994)2月3日

【年通号数】

【出願番号】特願平3-515910

【国際特許分類第6版】

A61K 31/195 AED

31/165

31/195 ABN

ACJ

ACS

ADD

ADU

ADZ

AGA

31/505

31/675 ADU

【F I】

A61K 31/195 AED

31/165

31/195 ABN

ACJ

ACS

ADD

ADU

ADZ

AGA

31/505

31/675 ADU

手続補正書

平成10年 9月11日

請求の範囲

(別紙)

特許庁長官様

1. 事件の表示

平成13年特許第515910号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ブリガム・アンド・ウィメンズ・ホスピタル

3. 代理人

住所 〒140-0381
大塚市大塚市中央区堀見1丁目3番7号 IMビル
〒山手町事務所
電話 (04) 949-1261
FAX (04) 949-0261

氏名 井上士 (6214) 寺山 博

4. 補正対象品名

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

到着の通り

1. グルタチオンの組織濃度を増大させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を含有する、グルタチオンの組織濃度を増大させる医薬組成物。
2. 該組織が肝組織である請求項1に記載の医薬組成物。
3. 該組織が空腸組織である請求項1に記載の医薬組成物。
4. 腸管外投与用の請求項1に記載の医薬組成物。
5. 静脈内投与用の請求項4に記載の医薬組成物。
6. 経腸的投与用の請求項1に記載の医薬組成物。
7. グルタチオンの血漿レベルを増大させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を含有する、グルタチオンの血漿レベルを増大させる医薬組成物。
8. 腸管外投与用の請求項7に記載の医薬組成物。
9. 静脈内投与用の請求項8に記載の医薬組成物。
10. 経腸的投与用の請求項7に記載の医薬組成物。
11. グルタチオンの肝濃度を増大させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を含有する、生体異物又は求核性のその代謝産物の肝毒性を減強する医薬組成物。
12. 該生体異物が化学療法剤である請求項11に記載の医薬組成物。
13. 該生体異物がパラコート、アセトアミノフェン、シクロホスファミド、及び5-フルオロウラシルを含む群の中から選ばれた請求項11に記載の医薬組成物。
14. 腸管外投与用の請求項11に記載の医薬組成物。
15. 静脈内投与用の請求項14に記載の医薬組成物。
16. 経腸的投与用の請求項11に記載の医薬組成物。
17. 組織グルタチオンレベルを増大させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を含有する、組織グルタチオンが減少していることを特徴とする尿状を処置するための医薬組成物。
18. 該組織が肝組織である請求項17に記載の医薬組成物。

19. 該組織が空腸組織である請求項17に記載の医薬組成物。
20. 該症状が低、栄養失調、ショック、感染、敗血症、及び食欲不振を含む群の中から選ばれた請求項17に記載の医薬組成物。
21. 該ショックが器官移植に付随するものである請求項20に記載の医薬組成物。
22. 該ショックが感染に付随するものである請求項20に記載の医薬組成物。
23. 腸管外投与用の請求項17に記載の医薬組成物。
24. 静脈内投与用の請求項23に記載の医薬組成物。
25. 経腸的投与用の請求項17に記載の医薬組成物。
26. 肝グルタチオンレベルを増大させ、また維持させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を含有する、薬剤又はその代謝産物が求核性基を含有している当該薬物の過剰投与を処置するための医薬組成物。
27. 該薬物がアセトアミノフェンである請求項26に記載の医薬組成物。
28. 腸管外投与用の請求項26に記載の医薬組成物。
29. 静脈内投与用の請求項28に記載の医薬組成物。
30. 経腸的投与用の請求項26に記載の医薬組成物。
31. グルタチオンレベルを増大させ、また維持させるに有効な量のグルタミン又はグルタミン等価物を含有する、組織に対する放射線誘発性の酸化障害を減弱させる医薬組成物。
32. 該放射線がX-線放射線である請求項31に記載の医薬組成物。
33. 腸管外投与用の請求項31に記載の医薬組成物。
34. 静脈内投与用の請求項33に記載の医薬組成物。
35. 経腸的投与用の請求項31に記載の医薬組成物。